



Leptomeningeale melanocytose

Wat is een leptomeningeale melanocytose?

Een leptomeningeale melanocytose is een aandoening waarbij pigmentcellen die normaal in de huid voorkomen ook aanwezig zijn in de vliezen rondom de hersenen en het ruggenmerg.

Hoe wordt een leptomeningeale melanocytose ook wel genoemd?

Het medische woord voor de vliezen die rondom de hersenen en het ruggenmerg zitten is leptomeningen. Melanocyten is het medische woord voor pigmentcellen. Het woord melanocytose geeft aan dat er sprake is van pigmentcellen in deze vliezen. Deze pigmentcellen horen normaal gesproken niet in de hersenvliezen aanwezig te zijn.

Diffuse leptomeningeale melanocytose

Ook wordt de term diffuse leptomeningeale melanocytose wel gebruikt. Het woord diffuus geeft aan dat de pigmentcellen op verschillende plekken in de hersenvliezen of in de huid voorkomen en niet uitsluitend op een plek.

Neurocutane melanose

Leptomeningeale melanocytose wordt ook wel neurocutane melanose genoemd. Het woord melanose geeft aan er pigmentcellen aanwezig zijn. Het woord neurocutaan geeft aan dat deze pigmentcellen worden gevonden in het zenuwstelsel (vandaar het woord neuro) en in de huid (dit geeft het woord cutaan aan). Een groot deel van de kinderen met een neurocutane melanose heeft namelijk ook een te veel aan pigmentcellen in de huid. Deze kinderen hebben vaak meerdere sterk vergrote moedervlekken of zelfs een zogenaamde reuzenmoedervlek. Niet elk kind of volwassene met een leptomeningeale melanocytose heeft een reuzenmoedervlek.

Hoe vaak komt een leptomeningeale melanocytose voor bij kinderen?

Een leptomeningeale melanocytose is een hele zeldzame aandoening. Het is niet goed bekend hoe vaak een leptomeningeale melanocytose voorkomt bij kinderen. Geschat wordt dat een leptomeningeale melanocytose bij één op de 50.000 tot 100.000 kinderen voorkomt.

Bij wie komt een leptomeningeale melanocytose voor?

Een leptomeningeale melanocytose is al vanaf de geboorte aanwezig. Sommige kinderen krijgen nooit klachten als gevolg van het hebben van een leptomeningeale melanocytose, anderen wel. De klachten kunnen op verschillende leeftijd ontstaan, zowel op kinderleeftijd als pas op volwassen leeftijd.

Zowel jongens als meisjes, mannen als vrouwen kunnen een leptomeningeale melanocytose krijgen.

Hoe ontstaat een leptomeningeale melanocytose?

Foutje in DNA

Leptomeningeale melanocytose ontstaat door een foutje in het DNA van het 1^e chromosoom. De plaats van dit foutje wordt het NRAS-gen genoemd. Door het foutje in het NRAS-gen wordt het NRAS-gen overactief.

Bij het kind zelf ontstaan

Het foutje in het DNA is bij het kind zelf ontstaan, ergens vroeg nadat de eikel bevrucht is door de zaadcel. Alle cellen die ontstaan uit een cel waarin het foutje ontstaat, zullen nu ook dit foutje bevatten. Wanneer het foutje ontstaat in een cel waaruit later de vliezen rondom de



hersenen en het ruggenmerg ontstaat, dan ontstaat een leptomeningeale melanocytose. Wanneer het foutje ook aanwezig is in huidcellen, dan zal naast de leptomeningeale melanocytose ook een reuzenmoedervlek ontstaan.

Afwijkende werking NRAS

Door het foutje in het NRAS-gen gaat het NRAS gen overactief werken. Er wordt te veel van het eiwit NRAS aangemaakt. Dit NRAS zorgt weer voor de aanmaak van andere eiwitten namelijk RAF, MEK en ERK. ERK zet cellen aan het tot groeien. Een te veel aan NRAS zorgt dus voor een te veel aan ERK, waardoor cellen gaan groeien en zich gaan delen terwijl dit niet de bedoeling is.

Toegenomen hoeveelheid pigmentcellen

Door het foutje in het DNA komen er op onbekende wijze pigmentcellen te liggen in de vliezen van de hersenen en het ruggenmerg en/of ook in de huid. Door het foutje in het DNA blijven deze pigmentcellen delen, waardoor steeds meer pigmentcellen ontstaan. Een overmaat aan pigmentcellen kan er voor zorgen dat de hersenvliezen verdikt raken, waardoor de hersenvliezen hun werk niet meer goed doen. Hierdoor kunnen klachten ontstaan. Bij een leptomeningeale melanocytose gaat het meestal om normale pigmentcellen, niet om pigmentcellen die veranderd zijn in tumorcellen. De pigmentcellen gedragen zich echter wel als tumorcellen omdat ze maar blijven delen.

Melanoom

De pigmentcellen kunnen ook geleidelijk veranderen in tumorcellen. De tumor die dan ontstaat wordt een melanoom genoemd. Een melanoom is een hele kwaadaardige tumor, waarvan de cellen snel delen en zich kunnen uitbreiden naar andere delen van het lichaam. Bij een klein deel van de kinderen en volwassenen met een leptomeningeale melanocytose ontstaat een melanoom.

Uitbreiding naar de hersenen

Meestal vermeerderen de pigmentcellen zich in de hersenvliezen zelf en breiden ze zich niet uit naar andere delen van het lichaam. Bij een klein deel van de kinderen en de volwassenen breiden de pigmentcellen zich wel uit naar de hersenen.

Wat zijn de symptomen van een leptomeningeale melanocytose?

Geen klachten

De aanwezigheid van pigmentcellen in de vliezen rondom de hersenen en het ruggenmerg hoeven geen klachten te geven. Pas wanneer de hoeveelheid pigmentcellen gaat toenemen, zullen klachten ontstaan. Bij een deel van de kinderen gaan de pigmentcellen wel toenemen in aantal, bij een ander deel van de kinderen niet.

Waterhoofd

In de hersenen wordt in de hersenholttes voortdurend vocht aangemaakt. Dit vocht stroomt in en rondom de hersenen en het ruggenmerg. Dit vocht moet ook weer afgevoerd worden naar het lichaam. Bij de afvoer van dit vocht spelen de hersenvliezen een belangrijke rol. Wanneer de hersenvliezen als gevolg van een toename van pigmentcellen dikker worden, dan kan het hersenvocht niet meer goed afgevoerd worden. De aanmaak van het hersenvocht gaat normaal door, waardoor de hersenholttes steeds meer hersenvocht gaan bevatten. Op deze manier ontstaat een waterhoofd, ook wel hydrocefalus genoemd. Een waterhoofd kan klachten geven van hoofdpijn, misselijkheid, braken, wazig zien, niet meer goed omhoog kunnen kijken, geeuwen en toegenomen slaperigheid.



Syringomyelie

Een te veel aan hersenvocht kan zich ook ophopen in het kanaaltje wat midden in het ruggenmerg loopt. Dit kanaaltje wordt hierdoor verwijd, dit wordt een syringomyelie genoemd. De zenuwcellen in het ruggenmerg worden aan de kant gedrukt waardoor ook problemen kunnen ontstaan met bewegen, met ervaren van gevoel, met plassen of met de ontlasting.

Arachnoïdale cyste

Het te veel aan vocht kan zich ook ophopen in de hersenvliezen zelf. Dan ontstaat er een cyste in de hersenvliezen. Zo'n cyste wordt een arachnoïdale cyste genoemd. Bij kinderen en volwassenen met een leptomeningeale melanocytose worden deze cystes meestal in de vliezen langs het ruggenmerg gevonden. Deze cyste kan ook druk uitoefenen op het ruggenmerg waardoor dezelfde soort klachten kunnen ontstaan als bij een syringomyelie.

Epileptische aanvallen

De verdikking van de hersenvliezen kan zorgen voor prikkeling van de hersenen die tegen deze verdikte hersenvliezen aan liggen. Prikkeling van de hersencellen kan zorgen dat er epileptische aanvallen ontstaan. Er kunnen verschillende soorten epileptische aanvallen ontstaan, zoals aanvallen met staren, aanvallen met schokken in een arm, been of gezicht, aanvallen met verstijven van een arm en/of been of aanvallen met een verslapping van arm en/of been.

Uitvalsverschijnselen

De verdikking van de hersenvliezen kan ook zorgen dat de cellen in de hersenen of in het ruggenmerg aan de kant gedrukt worden. Hierdoor kunnen de cellen hun werking niet goed uitvoeren en zullen bepaalde lichaamsfuncties uitvallen. Hierdoor kunnen klachten ontstaan zoals problemen met bewegen, het ervaren van een ander gevoel, problemen met praten, problemen met nadenken, veranderd gedrag en/of problemen met het ophouden van de plas of van de ontlasting.

Wanneer de pigmentcellen zich uitbreiden naar de hersenen zelf, kan dit ook zorgen voor dezelfde soort uitvalsverschijnselen.

Grote moedervlek

Een groot deel van de kinderen met een leptomeningeale melanocytose heeft ook een grote bruine vlek op de huid. De vlek kan verschillende tinten bruin bevatten. De huid is vaak verdikt en voelt stug aan. Dit wordt ook wel een reuzenmoedervlek genoemd. Vaak zit de reuzenmoedervlek op de huid van de rug en de buik doorlopend tot aan de bovenarmen en de bovenbenen. Vaak groeien er in deze moedervlek veel haren. Naast de grote moedervlek kunnen ook kleinere moedervlekken voorkomen. De vlekken doen geen pijn en veroorzaken geen jeuk.

Hersentumor

Een klein deel van de kinderen met een leptomeningeale melanocytose ontwikkelt een bepaald type hersentumor: een meningeoom of een plexuspapilloom. Dit zijn tumoren die ontstaan vanuit de hersenvliezen.

Hoe wordt de diagnose leptomeningeale melanocytose gesteld?

Verhaal en onderzoek

De diagnose leptomeningeale melanocytose kan alleen gesteld worden op grond van een MRI scan in combinatie met weefselonderzoek. Het is vaak moeilijk om deze diagnose te stellen.



Wanneer kinderen met een reuzenmoedervlek neurologische klachten gaan krijgen, dan is het erg aannemelijk dat het gevolg is van een leptomeningeale melanocytose.

MRI scan

Op een MRI scan van de hersenen en/of het ruggenmerg is te zien dat de hersenvliezen verdikt zijn. Wanneer contrastvloeistof wordt gegeven zal gezien worden dat de verdikte hersenvliezen aankleuren met contrastvloeistof. Op de MRI scan kan gezien worden of er sprake is van een waterhoofd (hydrocefalus). Ook kan te veel hersenvocht aanwezig zijn in de holte centraal in het ruggenmerg, dit wordt een syringomyelie genoemd.

De verdikte hersenvliezen kunnen zorgen dat er arachnoïdale cystes ontstaan in de hersenen of in het ruggenmerg, ook deze zijn zichtbaar op een MRI scan. Zelden komen andere hersentumoren voor zoals meningeomen of plexuspapillomen.

Behalve leptomeningeale melanocytose kunnen ook andere aandoeningen (ontstekingen, infectie, tumoren) zorgen voor aankleuring van de hersenvliezen. Er zal dus naast de MRI scan ander onderzoek verricht moeten worden om de diagnose leptomeningeale melanocytose te stellen.

Ruggenprik

Door middel van een ruggenprik kan vocht verkregen worden wat rondom de hersenen en het ruggenmerg stroomt. Dit vocht kan onderzocht worden op het laboratorium. Het aantal cellen aanwezig in dit hersenvocht kan normaal of verhoogd zijn. Het eiwit gehalte kan verhoogd zijn, het glucose gehalte kan verlaagd zijn. De patholoog kan onderzoeken of de gevonden cellen pigmentcellen zijn. Het lukt meestal niet om door middel van onderzoek van het vocht verkregen met een ruggenprik om de juiste diagnose te stellen.

Biopsie

De neurochirurg kan door middel van een operatie een hapje nemen uit de verdikte vliezen. De patholoog kan dit hapje onderzoeken onder de microscoop. De patholoog ziet dan vaak dat er pigmentcellen aanwezig zijn in de verdikte hersenvliezen. De patholoog kan bekijken of deze pigmentcellen normale pigmentcellen zijn of dat er sprake is van een verandering van deze pigmentcellen naar tumorcellen. Meestal is er sprake van normale pigmentcellen en niet van tumorcellen.

Genetisch onderzoek

Door middel van genetische technieken kan vaak in de pigmentcellen de verandering in het DNA van het NRAS-gen worden aangetoond. Niet altijd wordt deze verandering in het DNA gevonden. Het is ook mogelijk om deze verandering in het DNA in de huidcellen van een reuzenmoedervlek aan te tonen. Deze verandering in het DNA wordt meestal niet gevonden door DNA-onderzoek te verrichten op bloed.

Hoe wordt een leptomeningeale melanocytose behandeld?

Niet goed bekend

De beste behandeling voor een leptomeningeale melanocytose is niet goed bekend, omdat het gaat om een hele zeldzame aandoening. Per kind zal door een team die ervaring heeft met de behandeling van leptomeningeale melanocytose gekeken moeten worden wat de beste behandelopties zijn.

Operatie

Wanneer de leptomeningeale melanocytose heeft gezorgd voor een verdikking van de



hersenvliezen die druk uit oefenen op de hersenen of het ruggenmerg, dan kan deze verdikking verwijderd worden door middel van een operatie door de neurochirurg. Vaak zitten de pigmentcellen verspreid door de vliezen die rondom de hersenen en het ruggenmerg aanwezig zijn. Het zal voor de neurochirurg niet mogelijk zijn om al deze vliezen met toename van pigmentcellen te verwijderen. Deze achterblijvende pigmentcellen kunnen weer toenemen in hoeveelheid waardoor de klachten weer zullen terugkeren. Een operatie alleen zal meestal geen afdoende behandeling zijn. Een arachnoïdale cyste die druk uitoefent op het ruggenmerg of op de hersenen kan ook verwijderd worden door middel van een operatie.

Behandeling waterhoofd

Een waterhoofd kan behandeld worden door middel van een drain. Een slangetje in de hersenkamers die overtollig vocht afvoert naar een andere plaats in het lichaam, vaak naar de buikholte. Zo'n slangetje wordt een VP-drain genoemd. Een VP-drain kan ook behulpzaam zijn om een overtollig vocht in het kanaaltje in het ruggenmerg (syringomyelie) te verwijderen.

Bestraling

Het blijkt dat de leptomeningeale melanocytose bijna niet gevoelig is voor de effecten van bestraling.

Chemotherapie

De leptomeningeale melanocytose is ook weinig gevoelig voor verschillende vormen van chemotherapie die gebruikt worden voor de behandeling van hersentumoren.

Nieuwe behandelingen in onderzoek

In de behandeling van uitgezaaide melanomen bij volwassenen met een verandering in het NRAS-gen blijkt een groep medicijnen die MEK-remmers genoemd worden te helpen om het melanoom te verkleinen. Omdat er bij leptomeningeale melanocytose ook sprake is van een verandering in het NRAS-gen wordt onderzocht of deze medicijnen ook effect hebben bij kinderen en/of volwassenen met een leptomeningeale melanocytose. Inmiddels komen er steeds meer middelen op de markt die allemaal MEK of ook RAF kunnen remmen. Onderzoek moet uitwijzen welke middelen of welke combinatie van middelen werkzaam zijn voor de behandeling van een leptomeningeale melanocytose. Omdat er sprake is van een zeldzame aandoening, is het niet gemakkelijk om dit te achterhalen. Het voordeel van deze nieuwere behandelingen is, dat zij specifiek aangrijpen in het mechanisme wat verantwoordelijk is voor toename van de pigmentcellen. Daarnaast pakt deze behandeling alle pigmentcellen aan die in de hersenvliezen aanwezig zijn.

Epilepsie

Door middel van medicijnen kan geprobeerd worden om te voorkomen dat kinderen nieuwe epileptische aanvallen krijgen. Verschillende medicijnen kunnen hiervoor gebruikt worden. Per kind zal gekeken moeten worden welk medicijn werkt ten opzichte van de bijwerkingen die het kind heeft als gevolg van het gebruik van deze medicijnen.

Begeleiding

Een maatschappelijk werkende of psycholoog kunnen kind en ouders helpen om het ingrijpende nieuws van de diagnose leptomeningeale melanocytose een plek te geven in hun leven.



Contact met andere ouders

Door het plaatsen van een oproep op het forum van deze site kunt u proberen in contact te komen met andere kinderen en hun ouders die ook te maken hebben met een leptomeningeale melanocytose.

Wat betekent het hebben van een leptomeningeale melanocytose voor de toekomst?

Niet goed bekend

Omdat leptomeningeale melanocytose een hele zeldzame aandoening is, is niet zo goed bekend hoe deze aandoening zich gedraagt. Er zijn kinderen die een leptomeningeale melanocytose hebben, zonder daar ooit klachten van te krijgen. De pigmentcellen nemen dan niet toe in hoeveelheid.

Bij een ander deel van de kinderen gaan de pigmentcellen toenemen in hoeveelheid zonder dat er sprake is van het ontstaan van tumorcellen. Deze pigmentcellen kunnen dan in toenemende mate problemen gaan geven. Het is moeilijk om deze toename van pigmentcellen een halt toe te zeggen door middel van behandeling. Hopelijk kunnen de nieuwere behandeling die de laatste jaren ontwikkeld zijn hier verandering in gaan brengen. Het valt niet goed te voorspellen bij welk kinderen de pigmentcellen gaan toenemen in aantal en bij welke kinderen dit niet het geval is.

Melanoom

Bij een deel van de kinderen ontstaat uit de pigmentcellen die aanwezig zijn in de vliezen en/of in de huid een tumor melanoom genoemd. Het is moeilijk om een melanoom door middel van behandeling onder controle te krijgen.

Levensverwachting

Bij kinderen waarbij de pigmentcellen niet toenemen in aantal, kan de levensverwachting normaal zijn. Bij kinderen waarbij de pigmentcellen blijven toenemen in aantal kan de levensverwachting beperkt worden, wanneer de cellen blijven toenemen in grootte ondanks behandeling en in toenemende mate problemen veroorzaken.

Voor kinderen waarbij een melanoom ontstaat, is de levensverwachting meestal beperkt.

Hebben broertjes en zusjes een vergrote kans om ook een leptomeningeale melanocytose te krijgen?

Het foutje gevonden in de pigmentcellen is tot nu toe altijd bij het kind zelf ontstaan en niet geërfd van een van de ouders. Dit maakt de kans heel klein dat een broertje of zusjes ook een leptomeningeale melanocytose zal gaan krijgen.

Een klinisch geneticus kan hier meer informatie over geven.

Links

www.nevusnetwerk.nl

(vereniging van mensen met aangeboren reuzenmoedervlek, hun familieleden en directe omgeving)

Referenties

1. Experimental treatment of NRAS-mutated neurocutaneous melanocytosis with MEK162, a MEK-inhibitor. Küsters-Vandeveldde HV, Willemsen AE, Groenen PJ, Küsters B, Lammens M, Wesseling P, Djafarihamedani M, Rijntjes J, Delye H, Willemsen MA, van Herpen CM, Blokk WA. Acta Neuropathol Commun. 2014;2:41



2. Severe hydrocephalus caused by diffuse leptomenigeal and neurocutaneous melanocytosis of antenatal onset: a clinical, pathologic, and molecular study of 2 cases.

Uguen A, Laurent C, Samaison L, Boisselier B, Talagas M, Costa S, Aziza J, Mokhtari K, Le Maréchal C, Marcorelles P. Hum Pathol. 2015;46:1189-96

3. Neurocutaneous melanocytosis presenting in a teenager: A case report and review of the literature. Monica I, Kumar LP, Uppin MS, Jagannath Rao Naidu KV. J Cancer Res Ther. 2015;11:649

4. Primary leptomenigeal melanocytosis in a 10-year-old girl: a challenging diagnosis with a poor prognosis. Brunsvig KL, Zenobi M, Rilliet B, El Hassani Y, de Haller R, Ansari M, Lobrinus JA, Hanquinet S, Fluss J. J Child Neurol. 2011;26:1444-8

Laatst bijgewerkt: 3 juni 2017

Auteur: J.H. Schieving